

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 14 MAY 1999	
WIPO	PCT

Es Stevenson
HS
4-26-01

Bescheinigung EP 99 / 2059

Die Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissen-
schaften e.V. in München/Deutschland hat eine Patentanmel-
dung unter der Bezeichnung

"Vorrichtung und Verfahren zur Probenaufnahme aus
polymeren Trägermaterialien"

am 6. April 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt
eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue
Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patent-
anmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vor-
läufig die Symbole G 01 N und B 26 F der Internationalen
Patentklassifikation erhalten.

München, den 28. Dezember 1998
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Patenzzeichen: 198 15 400.3

Joost

Tel.: (089) 52 40 01
Fax: (089) 52 68 98
e-mail: sombez@t-online.de
ID/VAT DE 129730028

v. Bezold & Sozien
Patentanwälte
Brienner Str. 52
D-80333 München

Dr. Dieter v. Bezold
Dipl. Ing. Peter Schütz
Dipl. Ing. Wolfgang Heusler
Dr. Oliver Hertz
Europäische Patentanwälte
European Patent Attorneys
Mandataires Européens
Zugelassen / admitted OHIM

v. Bezold & Sozien, Brienner Str. 52 · D-80333 München

14611 Hz/Ri

Max-Planck-Gesellschaft
zur Förderung der Wissenschaften e.V.
Hofgartenstraße 2
D-80539 München

Vorrichtung und Verfahren zur Probenaufnahme aus
polymeren Trägermaterialien

ZUSAMMENFASSUNG

Eine Probenaufnahmevorrichtung enthält eine Vielzahl von Trennwerkzeugen (10) (z.B. Stechkapillaren) an einer Halteeinrichtung (20), wobei die Trennwerkzeuge (10) jeweils mit Betätigungsmitteln (30) versehen sind, mit denen die Trennwerkzeuge (10) separat ansteuerbar sind. Bei einem Probenaufnahmeverfahren (z.B. zum Ausstechen von Proben aus Trenngelen) werden sequentiell aufgenommene Proben parallel auf einem Zielsubstrat abgelegt.
(Fig. 1).

14 25.03.99

14611 Hz/Ri

Vorrichtung und Verfahren zur Probenaufnahme aus
polymeren Trägermaterialien

Die Erfindung betrifft eine Probenaufnahmevorrichtung, die zur Aufnahme oder Übertragung einer Vielzahl von Proben aus polymeren Trägermaterialien eingerichtet ist, und ein Verfahren zum Einsatz einer derartigen Probenaufnahmevorrichtung. Die Erfindung betrifft insbesondere die Probenaufnahme durch Abtrennen von Teilbereichen mit bestimmten Substanzen aus Trägermaterialien, wie z.B. das Ausstechen von Substanzbanden aus Trenngelen.

Aus der Chemie, Biologie, Medizin und molekularen Biotechnologie sind allgemein zahlreiche Trennverfahren bekannt, bei denen Substanzgemische in einem Trägermedium substanzspezifisch räumlich getrennt und anschließend weiteren Verarbeitungsschritten unterzogen werden. Im Bereich der Genomforschung werden zur Trennung beispielsweise von Proteingemischen, Genomsequenzen oder DNS-Gemischen, elektrophoretische Trennverfahren mit ein- oder mehrdimensionalen Trenngelen verwendet.

Bei der zweidimensionalen Gelelektrophorese werden beispielsweise Proteine bei einem ersten Trennschritt in einer ersten Dimension nach ihrem Säure- oder Basencharakter und bei einem zweiten Trennschritt in einer zweiten Dimension größenabhängig getrennt. Im Ergebnis befinden sich die getrennten Fragmente in einem sogenannten zweidimensionalen Gel, das die Form einer Gelschicht einer Fläche von rd. 8 cm · 12 cm bis 20 cm · 30 cm und einer Dicke von rd. 0,5 mm bis 1 mm besitzt. Nach der

21.25.03.99

Trennung werden die Fragmente zur Visualisierung mit organischen (konventionelle Farbstoffe wie z.B. Coomassieblau, Fluoreszenzfarbstoffe) oder anorganischen Substanzen (z.B. Silberfärbung) gefärbt, so daß sich Banden, Flecken oder unregelmäßig geformte Spots bilden. Im folgenden werden die getrennten Fragmente in einem Trägermedium generell als Banden bezeichnet. Die Banden sind in dem zweidimensionalen Gel je nach Substanzeigenschaften unregelmäßig verteilt. Zur weiteren Verarbeitung oder Analyse der getrennten Fragmente wurden bisher die Banden manuell oder halbautomatisch mit einem Skalpell aus dem Gel ausgeschnitten, um dann spezifisch, z.B. mit der Massenspektrometrie, weitere Untersuchungen vorzunehmen.

Bei den genannten Anwendungen in der Genomforschung, aber auch z.B. in der modernen kombinatorischen Chemie, besteht ein Interesse daran, in möglichst kurzen Zeiten eine möglichst große Anzahl von Substanzen zu trennen und die getrennten Fragmente oder Proben weiter zu bearbeiten. Sowohl die Trenntechnik als auch die weitere analytische Untersuchung der Proben lassen heute einen hohen Probendurchsatz zu. Die Übertragung der getrennten Fragmente auf Substrate, die den Ausgangspunkt für die weitere Verarbeitung darstellen, stellt bisher jedoch einen Engpaß dar.

Die Aufgabe der Erfindung ist es, eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Probenaufnahme anzugeben, die dahingehend verbessert sind, daß eine größere Anzahl von Proben simultan verarbeitet werden kann. Die Erfindung ist insbesondere auf Anwendungen bei gelelektrophoretischen Trennverfahren gerichtet.

Diese Aufgabe wird durch eine Vorrichtung und ein Verfahren mit den Merkmalen gemäß den Patentansprüchen 1 bzw. 10 gelöst. Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen.

31.03.99

Die Grundidee der Erfindung besteht in der Schaffung einer Probenaufnahmevorrichtung mit einer Vielzahl von einzeln betätigbaren Trennwerkzeugen, die gemeinsam in einer Bezugsebene mit Abstand von einem Material, aus dem Proben entnommen werden sollen, verfahrbar sind und selektiv hin zu dem Material bewegt bzw. betätigt werden können. Die Probentrennung aus dem Material erfolgt vorzugsweise seriell. Dies bedeutet, daß die Probenaufnahmevorrichtung immer abwechselnd zu einer bestimmten Position in der Bezugsebene verfahren und dann eines der Trennwerkzeuge zur Probenbeladung betätigt wird. Zum Verfahren in der Bezugsebene ist die Probenaufnahmevorrichtung mit einer Stelleinrichtung versehen. Die Probenübertragung auf ein Zielsubstrat kann dann aus allen Trennwerkzeugen gleichzeitig und parallel erfolgen.

Die Steuerung der Probenaufnahmevorrichtung erfolgt vorzugsweise in Kombination mit einem Bildaufnahmesystem. Das Bildaufnahmesystem enthält eine Kameraeinrichtung, mit der die Probenpositionen (z.B. Bandenpositionen) erfaßt werden. Aus den Probenpositionen werden Zielkoordinaten für jede Verfahrbewegung der Stelleinrichtung abgeleitet. Die Kombination einer Probenaufnahmevorrichtung (mit einer Vielzahl von Trennwerkzeugen) mit einem Bildaufnahmesystem stellt ein wesentliches Merkmal der Erfindung dar, da dies eine Automatisierung und Beschleunigung des gesamten Probenaufnahmeprozesses ermöglicht.

Die Erfindung ist allgemein bei allen Vorgängen anwendbar, bei denen Proben aus einem Träger- oder Probenmaterial entnommen und auf ein Zielsubstrat übertragen werden sollen. Unter Probenaufnahme wird deshalb allgemein das Abtrennen (z.B. Ausschneiden, Stechen, Stanzen oder dgl.) der Probe aus dem Material und das Ablegen der abgetrennten Probe in vorbestimmter Weise auf einem Zielsubstrat verstanden. Die Erfindung läßt

4 25 03 99
sich besonders gut mit polymeren Trägermaterialien (schicht- oder volumenförmig) oder mit anderen Materialien (z.B. Membranen oder auf Substraten angeordneten biologischen Materialien wie z.B. Zellhaufen) anwenden.

Weitere Einzelheiten und Vorteile der Erfindung werden im folgenden unter Bezug auf die Figuren beschrieben. Es zeigen:

Fig. 1 eine Perspektivansicht einer erfindungsgemäßen Probenaufnahmevorrichtung; und

Fig. 2 eine schematische Übersichtsdarstellung zur Illustration des erfindungsgemäßen Verfahrens.

Die Erfindung wird im folgenden unter Bezug auf eine Probenaufnahmevorrichtung mit einer Reihe von Trennwerkzeugen beschrieben, die acht kapillarförmige Stechwerkzeuge umfaßt. Die Erfindung ist jedoch nicht auf diese Ausführungsform beschränkt, sondern mit anders geformten Trennwerkzeugen, mit matrixartig reihen- und spaltenweise angeordneten Trennwerkzeugen, oder mit einer anwendungsabhängig veränderten Anzahl der Trennwerkzeuge implementierbar.

Eine erfindungsgemäße Probenaufnahmevorrichtung 100 umfaßt gemäß Fig. 1 eine Vielzahl von Trennwerkzeugen 10, eine Halteinrichtung 20 und eine Vielzahl von Betätigungsmitteln 30.

Die Trennwerkzeuge 10 umfassen rohrförmige Stech- oder Stanzwerkzeuge z.B. in Form von Stechkapillaren 11 bis 18. Alternativ könnten auch andere Schneidwerkzeuge vorgesehen sein. Jedes Stechwerkzeug ist an einem Ende mit einem Führungsteil 21 der Halteinrichtung 20 in axialer Richtung verschiebbar verbunden. Am anderen Ende jedes Stechwerkzeugs ist eine Schneide vorgesehen. Die Querschnittsgestalt, die geometrischen Dimensionen und die gegenseitige Anordnung der

15. 25. 03. 99

Stechwerkzeuge werden anwendungsabhängig festgelegt. Für Probenaufnahmen an Trenngelen wird jedes Stechwerkzeug vorzugsweise durch eine Kapillare gebildet, an deren Ende die Schneide durch das Ende der Kapillarwand gegeben ist. Der Innendurchmesser der Kapillare wird anwendungsabhängig ausgewählt und ist vorzugsweise geringer als die Dicke des Materials (Trenngel, Membran oder dgl.), aus dem die Proben entnommen werden sollen. Bei üblichen zweidimensionalen Trenngelen beträgt der Innendurchmesser vorzugsweise rd. 0,5 bis 2 mm, z.B. rd. 1 mm. Die Dicke und das Material der Kapillarwand wird zur Erzielung einer genügenden Widerstandsfähigkeit beim Abtrennvorgang ausgewählt. Die Kapillare kann aus einem inerten Material wie z.B. Metall, Glas, Keramik oder Kunststoff bestehen. Stahlkapillaren werden wegen der hohen Widerstandsfähigkeit bevorzugt. Der gegenseitige Abstand zwischen den Kapillaren wird anwendungsabhängig an die Bedingungen des Zielsubstrats angepaßt. Ist das Zielsubstrat beispielsweise eine Mikrotiterplatte (siehe Fig. 2), so entspricht der Kapillarabstand dem Reservoirabstand der Mikrotiterplatte (z.B. 9 mm).

Die Halteeinrichtung 20 besteht aus den Führungsteilen 21, einer Anschlußplatte 22 und einer Halteplatte 23. Die Anschlußplatte 22 ist zur Verbindung der Halteeinrichtung 20 mit einer (nicht dargestellten) Stelleinrichtung vorgesehen. Die Stelleinrichtung ist zur Bewegung der Probenaufnahmevorrichtung in eine Bezugsebene zu bestimmten Zielkoordinaten eingerichtet, wie dies unten erläutert wird. Die Halteplatte 23 dient der gemeinsamen Halterung der Führungsteile 21 und der Betätigungsmittel 30 mit der Anschlußplatte 22.

Für jedes Trennwerkzeug (z.B. für jede Kapillare) ist ein Führungsteil 21 vorgesehen, das eine Doppelfunktion besitzt. Erstens wird durch das Führungsteil 21 die axiale Beweglichkeit der Trennwerkzeuge von einer Grundposition in eine Stechposition festgelegt. Außerdem enthält jedes Führungsteil 21 eine

Anschlußöffnung 21a, über die das jeweilige Trennwerkzeug von einem Drucksystem (nicht dargestellt) mit einem Druck oder auch mit einem Unterdruck beaufschlagt werden kann. Der Unterdruck dient dem Festhalten der ausgestochenen Probe im Trennwerkzeug. Sollen die Proben auf dem Zielsubstrat abgelegt werden, wird der Unterdruck durch einen geringen Überdruck (jeweils z.B. rund $\frac{1}{2}$ at) ersetzt. Die Anschlußöffnung 21a kann ferner zur Zuführung einer Spülflüssigkeit genutzt werden.

Zur Vermeidung einer Probenwanderung in der Kapillare kann in deren Inneren eine Rückhalteeinrichtung vorgesehen sein, die ein Probenvolumen am Kapillarende von der übrigen Kapillare abgrenzt und z.B. durch einen Stift in der Kapillare gebildet wird.

Die Betätigungsmittel 30 umfassen eine Gruppe von Pneumatikzylindern 31, 32, ..., 38, die jeweils einem Trennwerkzeug zugeordnet sind. Die Pneumatikzylinder sind druckluftbetrieben und enthalten jeweils elektrische Schaltventile. Wird ein vorbestimmter Pneumatikzylinder durch Betätigung des elektrischen Schaltventils aktiviert, so wird das zugehörige Trennwerkzeug in axialer Richtung um einen Vortriebsabstand verschoben. Nach dem Ausstechvorgang erfolgt der Rückzug des Trennwerkzeugs unter Wirkung eines internen Federelements oder einer externen Rückstellfeder oder auch druckbetrieben.

Anstelle der Pneumatikzylinder können die Betätigungsmittel 30 andere Antriebseinheiten wie z.B. hydraulische (mit Hydraulikzylinder), piezoelektrische oder elektromagnetische Antriebe enthalten.

Die Halteeinrichtung 20 ist derart mit der Stelleinrichtung verbunden, daß die Richtung der axialen Bewegung der Trennwerkzeuge im wesentlichen senkrecht auf der (Fahr-)Bezugsebene der Stelleinrichtung steht.

11.25.03.99

Ein Probenaufnahmeverfahren wird im folgenden unter Bezug auf Fig. 2 erläutert. Fig. 2 zeigt schematisch die Probenaufnahmevorrichtung 100 in verschiedenen Verfahrensphasen und die Stelleinrichtung 200, eine Bildaufnahmeeinrichtung 300 und eine Steuereinrichtung 400 am Beispiel der Probenaufnahme aus einem Trenngel 40. Für die Stell- und Steuereinrichtungen können an sich bekannte Anordnungen auf der Grundlage sogenannter "Spotting- und Picking"-Roboter verwendet werden. Die Steuereinrichtung 400 liefert Zielkoordinaten an die Stelleinrichtung 200, an die jeweils die Probenaufnahmevorrichtung 100 gefahren werden soll. Die Zielkoordinaten werden wie folgt mit Hilfe der Bildaufnahmeeinrichtung 300 gewonnen.

- Die Bildaufnahmeeinrichtung 300 enthält eine Kamera (nicht dargestellt), mit der ein Digitalbild des zweidimensionalen Gels 40 mit den regelmäßig oder unregelmäßig angeordneten, gefärbten Banden 41 erstellt wird. Die Kamera ist vorzugsweise wie die Probenaufnahmevorrichtung mit der Stelleinrichtung verbunden und über dem zweidimensionalen Gel in der Bezugsebene (x-y-Ebene) parallel zur Ebene des Gels 40 verfahrbar. Das Digitalbild wird in der Steuereinrichtung 400 ausgewertet. In der Steuereinrichtung ist ein Programmablauf vorgesehen, der in Abhängigkeit von der Bandengröße die Zielkoordinaten bestimmt und festlegt, wie oft benachbarte Gelstücke aus einer Bande entnommen werden sollen. Die Zielkoordinaten beziehen sich auf die Position der Probenaufnahmevorrichtung 100 in Bezug auf eine Bande im zweidimensionalen Gel unter Berücksichtigung der Relativkoordinaten der jeweils auszuwählenden Stechkapillare.

Mit der Stelleinrichtung 200 ist die Probenaufnahmevorrichtung so angeordnet, daß der Abstand der Stechkapillaren vom Substrat, auf dem sich das Gel befindet, in ihrer Grundposition

im wesentlichen gleich dem Vortriebsabstand der Betätigungsmittel (s. oben) entspricht.

Nach Aufnahme des Digitalbildes und Ermittlung der Zielkoordinaten wird die Probenaufnahmevorrichtung 100 zunächst in die erste Position P1 gefahren, an der eine der Stechkapillaren (z.B. 11) in Bezug auf eine bestimmte Bande 42 im Trenngel ausgerichtet ist. Sobald die Position P1 erreicht ist, wird der Pneumatikzylinder 31 betätigt, so daß die Stechkapillare 11 in das Gel geschossen wird und die Probe am Kapillarende aufgenommen wird. Anschließend fährt die Stelleinrichtung 200 die Probenaufnahmevorrichtung 100 zur nächsten Position P2, wo der gleiche Vorgang mit der nächsten Stechkapillare (z.B. 12) wiederholt wird. Die Position P2 kann sich auf eine Probe in derselben Bande 42 oder in einer anderen Bande 43 beziehen. In dieser Weise werden Positionen P1 bis P8 entsprechend der Zahl der Stechkapillaren angefahren (P3 bis P8 nicht dargestellt). Die Stechkapillaren werden somit an den Positionen P1 bis P8 sequentiell beladen. Die sequentiell beladenen Stechkapillaren müssen nicht unbedingt in der Reihenfolge ihrer Anordnung beladen werden.

Anschließend wird, wenn alle oder anwendungsabhängig einige Stechkapillaren beladen sind, die Probenaufnahmevorrichtung zu einem Zielsubstrat z.B. in Form einer Mikrotiterplatte 50 gefahren. Die Probenaufnahmevorrichtung 100 wird so positioniert, daß die Enden der Stechkapillaren jeweils den Reservoiren der Mikrotiterplatte 50 gegenüberliegen. Durch Druckbeaufschlagung der Stechkapillaren werden die einzelnen Proben in den Reservoiren abgelegt. Die Ablage der Proben auf der Mikrotiterplatte 50 erfolgt für alle Stechkapillaren gleichzeitig bzw. parallel. Anschließend erfolgt gegebenenfalls unter Zwischenschaltung eines Reinigungsschritts an einem Reinigungsbad 60 die nächste Sequenz der Probenaufnahme am Probensubstrat 40. Die sequentielle Probenaufnahme an den Stechkapillaren und

11.26.03.99

parallele Probenablage wird so oft wiederholt, bis alle Banden aus dem Trenngel ausgestochen sind.

Das in den Figuren 1 und 2 gezeigte System kann dahingehend modifiziert werden, daß nicht eine gerade Reihe von Trennwerkzeugen, sondern gekrümmte Reihe oder eine Matrixanordnung von Trennwerkzeugen bereitgestellt wird. Außerdem kann vorgesehen sein, daß während einer Probeaufnahme-sequenz von einer Stechkapillare mehrere Probenstücke in Folge aufgenommen werden. Es ist sogar bei entsprechend angepaßter Probenablage möglich, daß in einer Stechkapillare mehrere Proben von verschiedenen Banden aufgenommen werden. Bei Mehrfachbeladung von Stechkapillaren kann vorgesehen sein, zwischen den Proben Trennstücke z.B. aus einem Gelbereich ohne Probe aufzunehmen. Schließlich können an einer Position (P1, P2, ...) ggf. mehrere Stechkapillaren gleichzeitig betätigt werden.

Das erfindungsgemäße Probenaufnahmesystem besitzt den Vorteil, daß Ausstechgeschwindigkeiten an Trenngelen von rd. 1000 Proben pro Stunde erzielt werden können. Damit werden herkömmliche Ausstechgeschwindigkeiten mit manuellen oder halb-automatischen Stechvorrichtungen von rd. 200 Proben pro Stunde weit überschritten. Die Probenaufnahme kann automatisiert werden. Die hohe Ausstechgeschwindigkeit besitzt den zusätzlichen Vorteil, daß das Ausstechen z.B. auf einem zweidimensionalen Trenngel mit mehr als 1000 Proteinen beendet werden kann, bevor sich das Trenngel gegebenenfalls zeitabhängig geometrisch verändert und somit eine weitere, reproduzierbare Bearbeitung ausschließt.

PATENTANSPRÜCHE

1. Probenaufnahmevorrichtung mit einer Vielzahl von Trennwerkzeugen (10) an einer Halteeinrichtung (20), wobei die Trennwerkzeuge (10) jeweils mit Betätigungsmitteln (30) versehen sind, mit denen die Trennwerkzeuge (10) separat ansteuerbar sind.

2. Probenaufnahmevorrichtung gemäß Anspruch 1, bei der die Trennwerkzeuge rohrförmige Stechwerkzeuge (11 bis 18) sind, die an einem Ende axial verschiebbar an dem jeweiligen Betätigungsmittel (31 bis 38) angebracht sind und am anderen Ende eine Stechschneide besitzen.

3. Probenaufnahmevorrichtung gemäß Anspruch 2, bei der die Stechwerkzeuge (11 bis 18) kapillarförmig ausgebildet sind.

4. Probenaufnahmevorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die Betätigungsmittel (30) Pneumatik- oder Hydraulikzylinder (31 bis 38) oder piezoelektrische oder elektromagnetische Auslöseeinrichtungen sind.

5. Probenaufnahmevorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die Trennwerkzeuge (10) reihenförmig oder matrixartig an der Halteeinrichtung (20) angebracht sind.

6. Probenaufnahmevorrichtung gemäß Anspruch 5, bei der die Trennwerkzeuge (10) so angeordnet sind, daß deren Enden eine Anordnung besitzen, die der Anordnung von Probenreservoirien in einem bestimmten Mikrotiterplattenformat entspricht.

21.03.99

7. Probenaufnahmevorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der jedes Trennwerkzeug (10) über ein Führungsteil (21) mit dem jeweiligen Betätigungsmittel (30) verbunden ist, wobei jedes Führungsteil (21) eine Anschlußöffnung (21a) aufweist, über die das Trennwerkzeug mit einem Drucksystem verbunden ist.

8. Probenaufnahmevorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die Halteeinrichtung (20) mit einer Stelleinrichtung (200) verbunden ist, mit der die Halteeinrichtung (20) mit den Trennwerkzeugen (10) in einer x-y-Bezugsebene positioniert ist.

9. Probenaufnahmevorrichtung gemäß Anspruch 8, bei der eine Bildaufnahmeeinrichtung (300) und eine Steuereinrichtung (400) vorgesehen sind, wobei die Bildaufnahmeeinrichtung (300) Bild-daten eines Trägermaterials, aus dem Proben entnommen werden sollen, an die Steuereinrichtung liefert, die dazu eingerichtet ist, Zielkoordinaten zur Ansteuerung der Stelleinrichtung (200) zu erstellen.

10. Verfahren zur Probenaufnahme, bei dem aus einem Trägermaterial (40) Proben ausgeschnitten und auf ein Zielsubstrat (50) übertragen werden, wobei das Ausschneiden der Proben unter Verwendung einer Probenaufnahmevorrichtung (100) mit einer Vielzahl von Trennwerkzeugen (10) zeitlich sequentiell und die Übertragung der entnommenen Proben auf das Zielsubstrat (50) zeitlich parallel erfolgt.

11. Verfahren gemäß Anspruch 10, bei dem die Probenaufnahmevorrichtung (100) mit einer Stelleinrichtung (200) abwechselnd erst in eine bestimmten Zielkoordinaten entsprechende Position (P1, P2, ...) gefahren und dann eines oder mehrere der Trennwerkzeuge (31 bis 38) betätigt werden, bis alle oder einige Trennwerkzeuge (31 bis 38) mit entnommenen Proben beladen

sind, woraufhin die Probenaufnahmevorrichtung (100) zum Zielsubstrat (50) gefahren wird und die Proben aus den Trennwerkzeugen auf das Zielsubstrat (50) übertragen werden.

12. Verfahren gemäß Anspruch 11, bei dem die Zielkoordinaten der Positionen (P1, P2, ...) aus Bilddaten des Trägermaterials (40) gewonnen werden.

13. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 10 bis 12, bei dem die Trennwerkzeuge (30) mit Druckluft oder einer Druckflüssigkeit betätigt werden.

14. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 10 bis 13, bei dem das Trägermaterial ein Trenngel und die Proben im Trenngel verteilte Substanzbanden (41, 42, 43) sind, die auf eine Mikrotiterplatte (50) als Zielsubstrat übertragen werden.

15. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 10 bis 14, bei dem die Trennwerkzeuge (30) mit den entnommenen Proben mit einem Unterdruck bzw. zur Übertragung auf das Zielsubstrat mit einem Überdruck beaufschlagt werden.

M 25.03.99

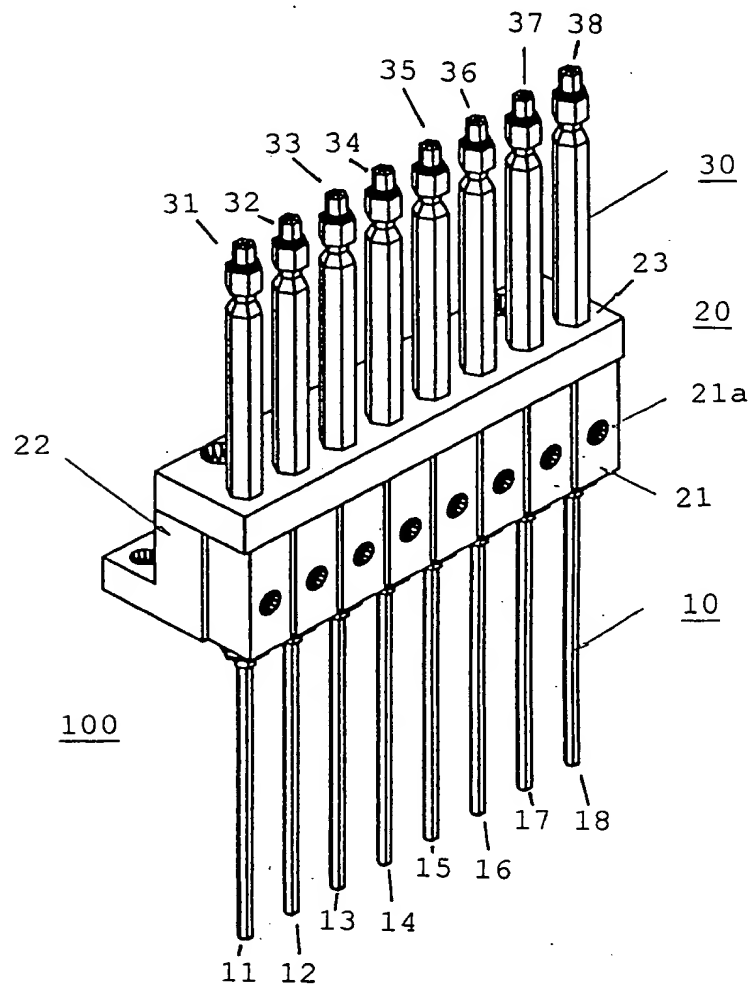


Fig. 1

Fig. 2

